

Power Doppler sonography in early renal transplantation: Does it differentiate acute graft rejection from acute tubular necrosis?

Haytham M Shebel, Ahmed Akl, Ahmed Dawood, Tarek A El-Diasty, Amed A Shokeir, Mohamed A Ghoneim

Ссылка: [Power doppler sonography in early renal transplantation: Does it differentiate acute graft rejection from acute tubular necrosis?](#)

Журнал Детские болезни и транспантология, Июнь 2014

Энергетическое доплеровское картирование при трансплантации почки: различают ли острое отторжение трансплантата от острого тубулярного некроза?

Аннотация

Чтобы оценить роль энергетического доплера в идентификации и дифференциации между острым отторжением почечного трансплантата и острым тубулярным некрозом (ATN), мы изучили 67 реципиентов почечного трансплантата от живого донора. Все пациенты были обследованы спектральной и энергетической доплерографией. Оценка исследования коркового вещества (СР) с помощью энергетического доплера была субъективной с использованием нашей системы оценок: P0 (нормальная СР); гомогенное окрашивание коркового вещества, распространяющееся на капсулу, P1 (снижение СР); прерывистая васкуляризация на межлобулярном уровне, P2 (заметно сниженный СР); прерывистая васкуляризация кортикального слоя на междолевом уровне. Почечные биопсии были выполнены во время острой дисфункции трансплантата. Патологические диагнозы были основаны на классификации Banff 1997. Тест Манна-Уитни использовался, чтобы проверить разницу между степенями СР в отношении креатинина сыворотки (SCr), и резистивный индекс (RI). Для 38 эпизодов острого отторжения трансплантата I степени энергетический доплер показал, что СР был P1 и RI в диапазоне от 0,78 до 0,89. Для 21 эпизода острого отторжения трансплантата II степени энергетический доплер показал, что СР был P1, а RI варьировался от 0,88 до > 1. Только один случай отказа III степени имел СР P2. Двенадцать биопсий ATN имели СР от P0 и RI в диапазоне от 0,80 до 0,89. Была статистически значимая корреляция между оценкой СР и SCr ($P < 0,01$), а также между оценкой СР и RI ($P < 0,05$). Оценка СР имела более высокую чувствительность при обнаружении раннего острого отторжения по сравнению с RI и измерениями площади поперечного сечения. Мы пришли к выводу, что энергетический доплер является неинвазивным чувствительным методом, который может помочь в выявлении и дифференциации между острым отторжением почечного трансплантата и ATN, особенно в раннем посттрансплантационном периоде.

Введение

Трансплантация почки является наилучшим методом лечения пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, поскольку она обычно обеспечивает долгосрочное качество жизни, превосходящее качество, достижимое при диализе. Почечные трансплантаты извлекаются у живых или умерших доноров. Острое отторжение трансплантата и острый тубулярный некроз (ATN), которые могут возникнуть в результате длительного воздействия сердечной ишемии на почки, представляют собой две важные причины ранней острой дисфункции трансплантата. Различие между причинами дисфункции трансплантата может быть выполнено чаще всего путем чрескожной биопсии с риском инвазивности.

Ни стандартный цветной доплер, ни спектральная ультразвуковая доплерография не способны диагностировать или дифференцировать острое отторжение трансплантата от ATN. Было показано, что энергетический доплер, который часто обнаруживает кровоток лучше, чем стандартный цветной доплер, очень хорошо отражает кровоток в здоровых почках и донорских.

Целью данного проспективного исследования является оценка роли ультразвуковой доплерографии в диагностике острого отторжения трансплантата и ее способности дифференцировать острое отторжение трансплантата от ATN, где направление ведения совершенно иное.

Пациенты и методы

67 живых доноров-реципиентов почечных трансплантатов (54 мужчины, 13 женщин) были включены в исследование (с марта 2004 года по февраль 2005 года). Средний возраст пациентов составил 30 лет (диапазон 16-50 лет). Трансплантированные почки осматривали ежедневно с первого дня после операции до выписки из больницы, где пребывание в больнице составляло 14-20 дней. Клинические параметры и сывороточный креатинин (SCr) контролировали ежедневно.

Все пациенты были обследованы по эхогенности, на спектральном и энергетическом ультразвуковом исследовании. Используемый аппарат представлял собой Acuson-Sequoia 512 (Acuson, Mountain View, Калифорния, США) с линейным датчиком с частотой 5 МГц. Все исследования проводились одним и тем же исследователем. Обследование началось с оценки эхогенности, чтобы исключить обструкцию и скопления периренальной жидкости. Резистивный индекс (RI) рассчитывали путем усреднения по меньшей мере трех измерений на междолевых уровнях. Среднее значение RI каждой почки было рассчитано и затем классифицировано в соответствии с доплеровским режимом.

Энергетическое доплеровское исследование было настроено и проведено для каждого пациента, чтобы визуализировать наибольшую васкуляризацию в корковом веществе в течении 1-2 дней после операции в качестве исходных данных для дальнейшего сравнения, исследования проводиться будут на этом же оборудовании с частотой от 13-17 Гц и шумом в 25 дБ, для обнаружения мелких сосудов с низкой скоростью, до тех пор, пока не будет виден только фоновый шум. Для каждого пациента в каждом последующем исследовании использовались одинаковые стандартные форматы настроек. Оптимизация усиления доплеровского усиления для каждого случая выполнялась путем выбора области 2-3 см трансплантата паренхимы трансплантата, представляющей интерес области (ROI) и сравнивалась с контрольной областью 1-2 см, выбранной вне капсулы трансплантата.

Оценка исследования коркового вещества (СР) с помощью энергетического доплера была субъективной с использованием нашей системы оценок: P0 (нормальная СР); гомогенное окрашивание коркового вещества, распространяющееся на капсулу, P1 (снижение СР); прерывистая васкуляризация на межлобулярном уровне, P2 (заметно сниженный СР); прерывистая васкуляризация кортикального слоя на междолевом уровне.

76 тонкоигольных биопсий были выполнены под ультразвуковым контролем и показаны для оценки острых дисфункций трансплантата. Все биопсии были изучены опытным и независимым экспертом почек. Патологические диагнозы были основаны на Banff Schema 1997 по которому острое отторжение было классифицировано на три степени (G): легкое (GI) со значительной интерстициальной инфильтрацией и умеренным тубулитом, но без васкулита; умеренный (G II) со значительной интерстициальной инфильтрацией, тяжелым тубулитом и легким или средним васкулитом; тяжелая (G III) с тяжелым интимным артериитом, интерстициальным кровоизлиянием и очаговыми нарушениями. Пограничные изменения были использованы только в случае легкого тубулита и легкой до умеренной интерстициальной инфильтрации.

Статистический анализ

Предварительное ультразвуковое заключение и баллы СР сравнивали с окончательным гистопатологическим диагнозом и/или реакцией на терапию. Средние значения SCr и RI для каждой оценки СР были рассчитаны. Тест Манна-Уитни использовался для расчета разницы между степенями СР по SCr и RI. Анализ характеристической кривой приемник-оператор использовался для измерения чувствительности и специфичности классов СР, RI и площади поперечного сечения для выявления раннего

острого отторжения трансплантата. Все анализы проводились с использованием Статистического пакета (SPSS) для Windows, выпуск 16 (SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс, США).

Результаты

Все случаи имели нормальные клинические показатели и лабораторные исследования, включая SCr, в течение первых четырех дней после трансплантации, за исключением одного пациента, у которого развилась острая дисфункция трансплантата на 2-й день после операции. Двадцать три (34%) пациента имели острую дисфункцию трансплантата в течение первых 14 дней в виде увеличения SCr и олигурии, в то время как у 30 (44%) пациентов развивалась острая дисфункция трансплантата через 14 дней. Демографические данные описаны в Таблице 1 и Таблице 2.

Таблица 1. Классификация по возрасту и полу

Age	Sex		No. of cases (N = 55)
	Male (N = 44)	Female (N = 11)	
16–20	2	-	2
21–30	8	3	11
31–40	12	8	20
Over 40	22	-	22

Таблица 2. Оценка 44 случая острой дисфункции трансплантата. Результаты и количество случаев обобщены

	No. of cases (N = 44)
Medical complications	33
Mild acute rejection GI	15
Moderate acute rejection GII	4
Marked acute rejection GIII	1
Borderline rejection	3
Acute tubular necrosis (ATN)	4
Cyclosporine toxicity	6
Vascular complications	6
Graft artery stenosis	1
Graft artery thrombosis	2
Segmental infarction	2
Arterio-venous fistula (AVF)	1
Surgical complications	
Obstructed graft	1
Post-treatment diagnosis	4

Все нормально функционирующие почечные трансплантаты в раннем послеоперационном периоде выявили однородные энергетические доплеровские сигналы по всей коре, давая кортикальный кровоток с уменьшенным кровотоком в медуллярных частях P0 CP, которые распространялись на капсулы трансплантата. Среднее значение RI составляло $0,65 \pm 0,2$ (диапазон 0,59–0,72) Рис 1 .

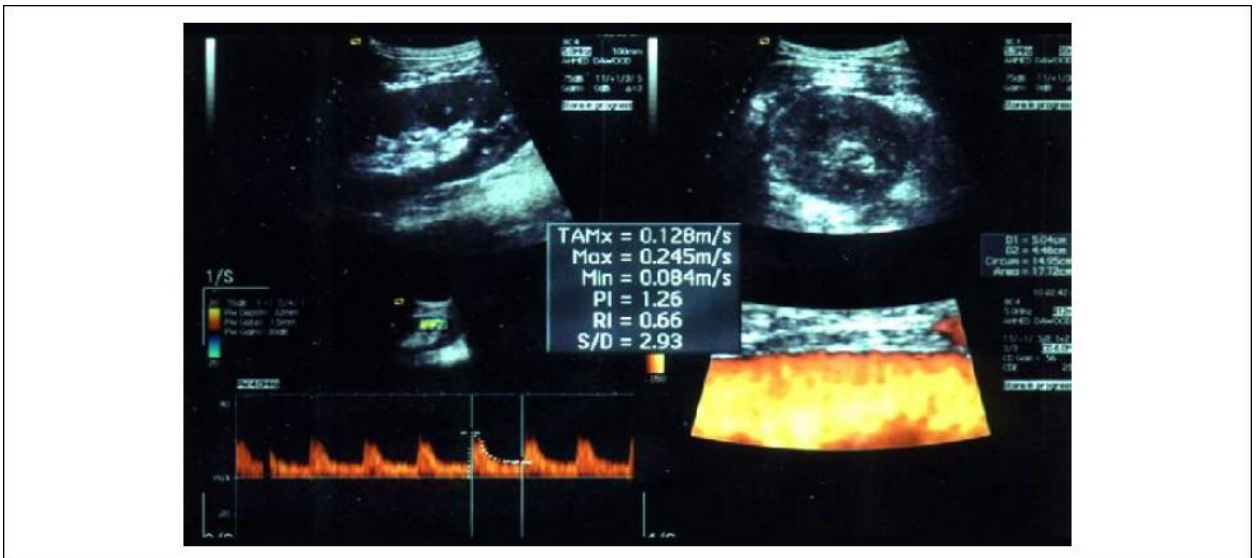


Рисунок 1

5 (7%) реципиентов имели гладкое послеоперационное течение без каких-либо случаев острой дисфункции трансплантата в течение периода этого исследования. 9 (13%) реципиентов, у которых были случаи острой дисфункции трансплантата, кроме острого отторжения или ATN as (острая циклоспориновая нефротоксичность, обструктивная уропатия и острый пиелонефрит), были исключены из исследования. Другие 53 случая имели 76 эпизодов дисфункции трансплантата. Окончательным гистопатологическим диагнозом в этих случаях был либо острый тубулярный некроз, либо острое отторжение.

Рисунок 2 отражает количество подтвержденных биопсий трансплантата по гистопатологическим степеням.

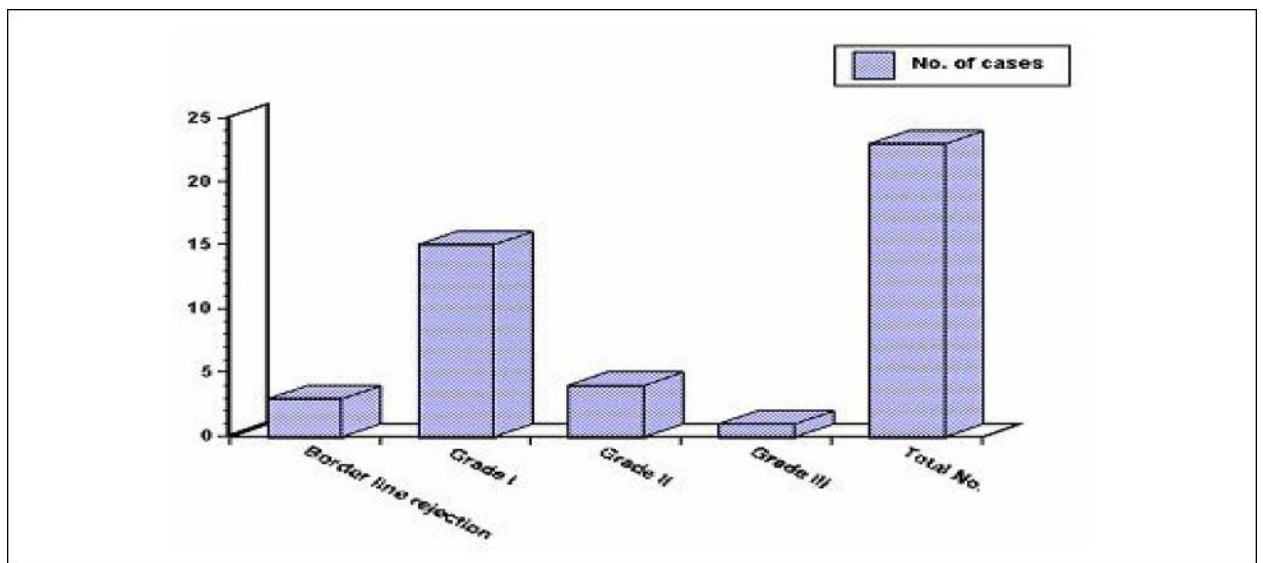


Рисунок 2

Рисунок 3 показывает доплеровскую оценку во время четырех из этих случаев, которые выявили перфузию коры p0 и RI

$<0,73$; гистопатологические пограничные изменения были описаны. Ультразвуковая оценка 38 (50%) случаев острой дисфункции трансплантата показала умеренное снижение кортикальной перфузии P1 с RI (диапазон 0,78-0,89). Последним патологическим диагнозом было легкое острое отторжение (GI) (Рис.3А). В 21 (27%) случаях острой дисфункции трансплантата окончательным патологическим диагнозом было умеренное острое отторжение (GII) с RI (диапазон 0,88-1,00) и кортикальная перфузия P1 (Рис. 3В). Только в одном (1%) случае, у которого было патологически подтвержденное тяжелое острое отторжение трансплантата (GIII), были обнаружены обратный диастолический поток и перфузия коры P2 (Рис. 3С). Результаты доплерографии у 12 реципиентов с патологически подтвержденным АТН показали повышенный RI (диапазон 0,80-0,89) и кортикальную перфузию P0 (Рис. 3D); к ним относились консервативно.

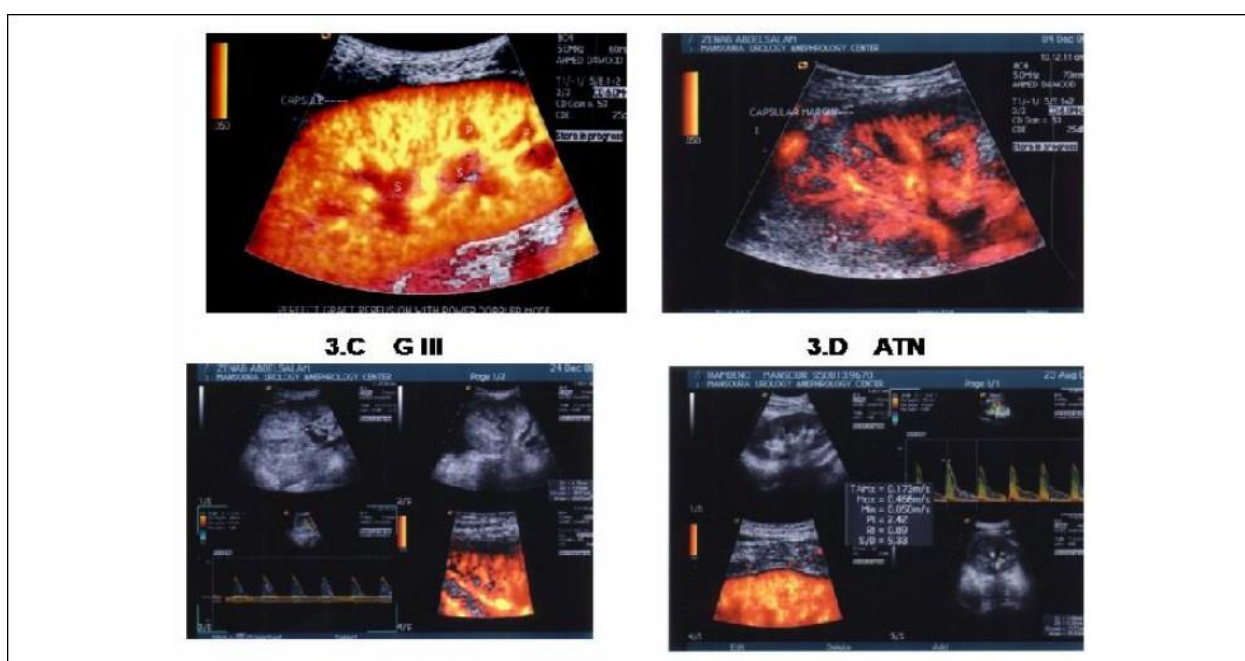


Рисунок 3

Период восстановления варьировался от 15 до 35 дней, в течение которых проводилось ежедневное доплеровское исследование для измерения RI и степени кортикальной перфузии. Мы обнаружили, что кортикальная степень перфузии изменилась с P0 до P1 в восьми случаях через 5-7 дней после первоначального диагноза АТН, в то время как оценка осталась неизменной для остальных четырех случаев, которые имели более короткое время восстановления. Классификация кортикального исследования в сравнении с классификацией гистопатологии показана в Таблице 3 .

	CP	RI	SCr
Borderline rejection	P0	0.69 ± 0.01	1.3 ± 0.06
Mild acute rejection (GI)	PI	0.75 ± 0.097	1.6 ± 0.35
Moderate acute rejection (GII)	PI	0.89 ± 0.09	2.9 ± 1.52
Marked acute rejection (GIII)	PII	>1	7
Acute tubular necrosis (ATN)	P0	0.81 ± 0.076	1.78 ± 0.46
Acute cyclosporine toxicity	P0	0.65 ± 0.06	1.1 ± 0.06

CP: Cortical perfusion grades, R: resistive index, SCr: serum creatinine

Таблица 3. Спектральные и энергетические доплеровские результаты в случаях пограничных отклонений.

Острое отторжение от I до III степени было связано с гипоперфузией коры в 60 из 64 (93%) случаях, в то время как случаи пограничных изменений (n = 4) не были связаны с изменениями в CP. Присутствие ATN (n = 12) было связано с отсутствием изменений в кортикальной перфузии в первые 5-7 дней; после этого кортикальная гипоперфузия была продемонстрирована в 8 (66%) случаях. Была статистически значимая корреляция между кортикальными перфузионными степенями и каждым из значений SCr ($P < 0,01$) и значений RI ($P < 0,05$). Таблица 4 показывает, что измерение перфузии коры было более точным (87,8%) с высокой чувствительностью (82%) и специфичностью (100%), чем резистивный индекс и титр циклопорина А (CSA).

	Basal CSA (cm²)	CSA during complications (cm²)
Borderline rejection (mean ± SD)	16.7 ± 2.5	17.2 ± 2.36
Mild acute rejection grade I (mean ± SD)	20.5 ± 6.10	23.5 ± 7.5
Moderate acute rejection grade II (mean ± SD)	19.3 ± 2.87	22.4 ± 4.23
ATN (mean ± SD)	18.5 ± 2.65	21.3 ± 2.99
Acute cyclosporine toxicity (mean ± SD)	23.5 ± 3.73	24.3 ± 3.88

Таблица 4. Площадь поперечного сечения (CSA).

Таблица 5 показывает сравнения классов CP, RI и CSA. Графики CP показали наибольшую общую точность измерений по сравнению с другими методами.

Statistical data	CSA	RI	CP grades
True positive	15	12	19
False positive	3	3	0
True negative	7	7	10
False negative	8	11	4
Sensitivity (%)	65	52	82
Specificity (%)	70	70	100
Positive predictive value (%)	83	80	100
Negative predictive value (%)	46.6	38.8	71
Area under the curve (total accuracy)	66.6%	57.5%	87.8%

CP: Cortical perfusion grades, RI: resistive index, CSA: cross-sectional area.

Таблица 5. Сравнение оценок CP, RI и CSA.

Обсуждение

Было предпринято много попыток оценить почечные трансплантаты с помощью цветового и спектрального уз-исследования. Основываясь на измерениях резистивного индекса, цветовое доплеровское картирование имело ограниченное значение в дифференциации между различными этиологиями дисфункции почечного трансплантата. В почечном аллотрансплантате энергетический доплер обнаруживает кортикальную перфузию, которая зависит от целостности мелких сосудов, которые обычно рано поражаются при дисфункциях почечного трансплантата, особенно при остром отторжении и нефротоксичности ATN и CSA. Как острое отторжение, так и ATN влияют на микроциркуляцию либо через прямое повреждение стенки сосуда, либо косвенно через сжатие просвета капилляра из-за интерстициального отека. В нашем исследовании мы исследовали возможности энергетического доплера в обнаружении медленного течения в этих областях мелких сосудов либо вследствие прямого поражения, как при остром отторжении, либо косвенного поражения, как при ATN.

В нашем исследовании мы наблюдали 64 случая острого отторжения и 12 случаев ATN. Средние значения RI были выше нормы в обоих условиях, либо при остром отторжении, либо при ATN, при этом между двумя субъектами не было предельного значения. Увеличение RI происходит при различных других состояниях, таких как тромбоз почечной вены, инфекции трансплантата, накопление периренальной жидкости и обструктивная уропатия. Как ретроспективные, так и проспективные исследования показали, что нормально функционирующие трансплантаты и трансплантаты с дисфункцией трансплантата не могут быть дифференцированы путем измерения RI. Кроме того, в некоторых случаях острого отторжения трансплантата был невысокий RI. Тем не менее, картина изменений резистивного индекса может быть значимой, как сообщают Konety и Jordon, 2000, которые документально подтвердили, что резистивный индекс имеет тенденцию к увеличению как при остром отторжении, так и при ATN, но он уменьшается после период времени в ATN, в то время как это сохраняется или прогрессирует в более высокие степени в отклонении.

Как правило, цветовое доплеровское картирование способно отображать три параметра сигналов, включая направление и частоту потока и их изменения во времени. Энергетический доплер отображает отсутствующий параметр цвета, интенсивность или мощность сигнала. В нашем исследовании снижение перфузии коры было постоянной характеристикой различных степеней острого отторжения. Несмотря на то, что все наши доноры живы, ATN развился в 12 случаях из-за применения новой техники лапароскопической нефрэктомии в четырех случаях и множественных почечных артерий в остальных восьми случаях; следовательно, эти случаи подвергались длительной ишемии. Изменение в нашей системе оценки

Допплера от P0 из восьми случаев в первые 5-7 дней до P1 после этого периода, по-видимому, связано с выраженным отеком и длительным сдавливанием мелких сосудов коры, дистальных по отношению к дугообразным артериям, что в конечном итоге проявляется кортикальным гипоперфузией (P1), напоминающая случаи острого отторжения GI и GII. Эти случаи ATN, которые развили гипоперфузию, имели более длительное время восстановления, чем в других случаях,

Энергетическое доплеровское картирование в нашем исследовании выявило уз-признак в случаях острого отторжения (93%), который представляет собой кортикальную гипоперфузию во время острого нарушения дисфункции трансплантата, в то время как этот признак отсутствовал в случаях ATN, особенно в первые 5 -7 дней. Эти результаты находятся в противоречии с некоторыми авторами, такими как Trillaud и соавторы которые сообщили, что энергетические доплеровские оценки и RI не смогли различить тубулопатию и отторжение. Также Хилборн и др. предположил, что появление энергетического доплера не коррелирует с классификацией патологии отторжения, так как в их результатах как GI, так и GII сосудистое отторжение не имели очаговых аномалий. Кроме того, наши результаты подтверждают предположение, что энергетический доплер может помочь в дифференциации ATN с опуханием трансплантата с уменьшенной, но сохраненной перфузией с одной стороны и острым отторжением трансплантата с уменьшенной перфузией с другой. Эти результаты согласуются со многими сцинтиграфическими исследованиями, в которых сообщалось о сохранении перфузии коры головного мозга в ATN. Сиду и др. Установлено, что значимость энергетического доплера в диагностике острого отторжения почечного трансплантата заключалась в его специфичности, которая достигала 100% при положительном прогнозе из 100% и плохим прогнозом 33%.

Корреляция между нашей системой энергетического доплеровского подсчета с SCr и RI оказалась статистически значимой в случаях острого отторжения, что согласуется с Гашеном и др. которые сообщили, что корреляция между энергетическим доплеровским появлением межлобулярной сосудистой системы с Клиренс RI и Scr и креатинин оказался статистически значимым. Тем не менее, Трилло и др. не выявили существенной корреляции между степенями энергетического Допплера, SCr и клиренсом креатинина в непосредственном послеоперационном периоде, но была статистически значимая корреляция между клиренсом креатинина и степенями Допплера через 12 месяцев после трансплантации. Противоречие между нашими результатами и результатами других авторов может быть объяснено крупномасштабными и постоянными тщательными последующими исследованиями наших реципиентов почечного трансплантата, а также возможностями ультразвукового оборудования в

визуализации кровотока и патологической классификации, используемой для корреляции доплеровских результатов. В заключение, энергетическая доплерография является чувствительным и специфическим методом выявления и дифференциации раннего острого отторжения почечного трансплантата и АТН, особенно в раннем посттрансплантационном периоде.

Список литературы

1. Dunnick NR, Sandler CM, Newhouse JH, Stephen JR. Renal transplantation. In: Text book of Uroradiology. USA: Lippincott Williams and Wilkins; 2001. p.242.
2. Merritt CR. Organ transplants liver, kidney and pancreas. In: Taylor KJ, Burns PN, eds. clinical applications of Doppler Ultrasound. 1995. p. 203.
3. Trillaud H, Merville P, Tran Le Linh P, Palussiere J, Potaux L, Grenier N. Color Doppler sonography in early renal transplantation follow-up: Resistive index measurements versus power Doppler sonography. AJR Am J Roentgenol 1998;171:1611-5.
4. Karamelic J, Scoutt LM, Tabakovic M, Heljic B. Ultrasonography in organs transplantation. Med Arh 2004;58(1 Suppl 2):107-8.
5. Hilborn MD, Bude RO, Murphy KJ, Platt JF, Rubin JM. Renal transplant evaluation with power Doppler sonography. Br J Radiol 1997; 70:39-42.
6. Rubin JM, Bude RO, Carson PL, Bree RL, Adler RS. Power Doppler US: A potentially useful alternative to mean frequency-based color Doppler US. Radiology 1994;190:853-56.
7. Racusen LC, Solez K, Colvin RB, et al. The Banff 97 working classification of renal allo-graft pathology. Kidney Int 1999;55:713-23.
8. Krejčí K, Zadrazil J, Tichý T, et al. Sono-graphic findings in borderline changes and subclinical acute renal allograft rejection. Eur J Radiol 2009;71:288-95.
9. Grzelak P, Szymczyk K, Strzelczyk J, et al. Perfusion of kidney graft pyramids and cortex in contrast-enhanced ultrasonography in the determination of the cause of delayed graft function. Ann Transplant 2011;16:48-53.
10. Friedewald SM, Molmenti EP, Friedewald JJ, Dejong MR, Hamper UM. Vascular and nonvascular complications of renal transplants: Sonographic evaluation and correlation with other imaging modalities, surgery, and pathology. J Clin Ultrasound 2005;33:127-39.
11. Farina R, Pennisi F, La Rosa M, et al. Functional study of the transplanted kidney with power Doppler US and time/intensity curves. Radiol Med

2007;112:64-73.

12. Genkins SM, Sanfilippo FP, Carroll BA. Duplex Doppler sonography of renal transplants: Lack of sensitivity and specificity in establishing pathologic diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 1989;152:535-9.
13. Wang SM, Lai MK, Chueh SC, Chen J. The utility of resistance index of distal interlobular arteries in evaluating renal graft function. *Transplant Proc* 2004;36:2184-5.
14. Konety BR, Jordon ML. Renal transplantation In: *Clinical urography*. Chap. 105. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000. p. 3128.
15. Gaschen L, Schuurman HJ. Ultrasound score is more predictive than serum creatinine in assessment of cellular rejection in cynomolgus monkey renal allografts. *Invest Radiol* 2002; 37:376-80.
16. Fischer T, Filimonow S, Dieckhöfer J, et al. Improved diagnosis of early kidney allograft dysfunction by ultrasound with echo enhancer-a new method for the diagnosis of renal per-fusion. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21: 2921-9.
17. Wang HK, Chou YH, Yang AH, et al. Evaluation of cortical perfusion in renal transplants: Application of quantified power Doppler ultrasonography. *Transplant Proc* 2008;40:2330-2.
18. Sidhu MK, Gambhir S, Jeffrey RB Jr, et al. Power Doppler imaging of acute renal transplant rejection. *J Clin Ultrasound* 1999;27: 171-5.